УДК 616.71–06:616.43

ПРИОРИТЕТЫ ОФТАЛЬМОЛОГА В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ

Г.А. Лузьянина[1], *В.В. Лузьянина*[2]

[1] Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения (680012, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9а),
[2] Приморский центр микрохирургии глаза (690088, г. Владивосток, ул. Борисенко, 100е)

Ключевые слова: *отечный экзофтальм, компрессионная оптическая нейропатия, зрительные функции, иммуносупрессивная терапия.*

OPHTALMOLOGIST PRIORITIES IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ENDOCRINOUS OPTHTALMOPATHY

G.A. Luzyanina[1], V.V. Luzyanina[2]
[1] *Institute of Postgraduate Education of Health Care Specialists (9a Krasnodarskaya St. Khabarovsk 680012 Russian Federation),*
[2] *Primorsky Center of Eye Microsurgery (100e Borisenko St. Vladivostok 690088 Russian Federation)*

Background. Purpose of this research was to evaluate clinical and morphofunctional condition of optic nerve of patients with endocrinous opthtalmopathy and its dynamic on combination treatment analysis.

Methods. Was observed 41 patient (76 orbits) with endocrinous opthtalmopathy . Treatment was necessary for patients with mixed type of edematous ophthalmocele and early case of optic neuropathy (15 orbits) and patients with decompensated endocrinous opthtalmopathy (19 orbits). Efficiency of treatment was estimated by the morphofunctional parameters of optic nerve in groups with developed optic neuropathy under myogenic and mixed types of edematous ophthalmocele.

Results. Immunosuppressive treatment was efficient on early case and developed stage of compressive optic neuropathy. Functionally under myogenic and mixed types of edematous ophthalmocele acuity of central vision improve in 1.4 times, peripheral vision-in 2 times. Morphofunctional parameters of optic disc significantly changed in process of therapy only under myogenic edematous ophthalmocele.

Conclusions. Immunosuppressive therapy of endocrinous opthtalmopathy should began in preclinical phase of process and be initiated by the ophthalmologist. Monitoring of clinical signs insufficient for assessment of the rate of progression and degree of activity of immunopathological inflammation in tissues of orbit. Morphofunctional parameters of visual analyzer based on coherence tomography is the most informative for the control over the efficiency of treatment and prognostication of treatment results. For the detection of the patients with endocrinous opthtalmopathy on subclinical phase more efficient electrophysiological system of diagnostics.

Keywords: *edematous ophthalmocele, compressional optical neuropathy, visual function, immunosuppressive therapy.*

Pacific Medical Journal, 2014, No. 4, p. 63–66.

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) – аутоиммунный процесс, часто сочетающийся с заболеваниями щитовидной железы, поражающий орбитальные и периорбитальные ткани и приводящий к их дистрофическим изменениям. При ЭОП в 90 % случаев выявляется диффузный токсический зоб, в 5 % случаев – аутоиммунный тиреоидит и в 5–10 % случаев – аутоиммунная болезнь Грейвса [3, 10]. ЭОП – состояние, прогрессирующее от тиреотоксического до отечного экзофтальма, нередко с исходом в эндокринную миопатию и с угрозой развития компрессионной оптической нейропатии (ОН) с необратимой утратой зрительных функций [1].

Лузьянина Владлена Валерьевна – канд. мед. наук, врач-офтальмолог ПЦМГ; e-mail: luzianinav@mail.ru

Иммунодетерминированный местный процесс в орбите имеет общий механизм развития с диффузным токсическим зобом [2, 4, 11]. Иммунная система распознает аналогичные щитовидной железе антигены (антитела к рецептору тиреотропного гормона), которые присутствуют и в тканях орбиты, вызывая перекрестную аутоимунную реакцию [8]. Реакцию инициируют антигенспецифические Т-клетки (Т-хелперы), и под влиянием провоспалительных цитокинов (интерлейкина-2, γ-интерферона, фактора некроза опухоли-α) усиливается инфильтрация ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц в основном гликозаминогликанами, секретируемыми фибробластами.

По данным литературы, ЭОП в 40 % случаев диагностируется одновременно с тиреотоксикозом, в 40 % случаев – после его манифестации в различные сроки и только в 20 % случаев – до развития признаков поражения щитовидной железы. Это означает, что 80 % больных приходят на консультацию к эндокринологу и не более 20 % – к офтальмологу, который, верифицировав диагноз, также направляет обратившихся к эндокринологу для восстановления эутиреоидного состояния. Сложность ситуации состоит в том, что оценить активность, тяжесть, клиническую форму ЭОП и определить тактику лечения без современного офтальмологического обследования эндокринолог не может, а офтальмолог субкомпенсированную ЭОП способен диагностировать не всегда.

К сожалению, классификации ЭОП – NOSPECS и CAS (Clinical Activity Score) – определяют степень и, в некотором смысле, топографию поражений орбиты, но не отражают стадии патоморфологических изменений. Субклиническую оценку активности ЭОП можно провести по уровню антител к рецепторам тиреотропного гормона, содержанию гликозаминогликанов, сцинтиграфии с октреатидом, однако в медицинских учреждениях Дальневосточного федерального округа данный вид исследований в клинической практике не распространен. Для диагностики активной стадии ЭОП ВВ. Здор и Е.В Маркелова (2013) предложили определение концентрации антител к тиреопероксидазе одновременно с анализом содержания в сыворотке крови провоспалительных (γ-интерферон) и противовоспалительных (интерлейкин-10) цитокинов [5].

В настоящее время методом доклинического отбора пациентов с активной фазой ЭОП для лечения является тщательное выявление ранних или субклинических

признаков ОН с применением флюоресцентной ангиографии глазного дна, дистанционной статической термографии, анализа функциональной активности сетчатки, зрительного нерва и зрительной коры головного мозга [6, 7, 9].

Цель настоящего исследования – оценка клинического и морфофункционального состояния зрительного нерва у пациентов с ЭОП и анализ ее динамики на фоне комплексного лечения.

Материал и методы. В 2011–2013 гг. под наблюдением в Приморском центре микрохирургии глаза находился 41 пациент с ЭОП (21 мужчина и 20 женщин, 76 орбит). Во всех случаях осуществлялось стандартное офтальмологическое обследование, а также до и после лечения (через 7 и 30 дней, 2 и 4 мес.) – оптическая когерентная томография на аппарате Cirrus HD-OCT (Германия): определяли количественную и качественную характеристики диска зрительного нерва (площадь, глубину и объем экскавации и др.). Кроме того, оценивали толщину слоя нервных волокон сетчатки и ее функциональную активность на компьютерном периметрие HFA II-745i (Германия).

Во всех наблюдениях проведены консультации эндокринолога с определением функционального состояния щитовидной железы. 78 % пациентов в анамнезе имели болезнь Грейвса с лабораторным эутиреозом при консервативной терапии, 12 % пациентов получали заместительную терапию на фоне гипотериоза после тотальной струмэктомии по поводу диффузного токсического зоба, в 6 % случаев выявлен тиреотоксикоз после частичной струмэктомии по поводу узлового токсического зоба. Не имели в анамнезе патологии щитовидной железы 4 % больных.

Оценку активности ЭОП проводили по шкале клинической активности CAS (Clinical Activity Score). Форму и степень компенсации заболевания определяли по классификации А.Ф. Бровкиной [1, 2]. Каждая орбита оценивалась отдельно.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью пакета Statistica 6: рассчитывались средние арифметические (M) и их стандартные отклонения (σ). Уровень значимости при проверке различий оценивался по критерию Стьюдента.

Результаты исследования. Во всех случаях зарегистрирована активная стадия ЭОП (3 и более баллов по CAS), в том числе субкомпенсированная – в 15 и декомпенсированная – в 30 орбитах (19,7 и 39,3% наблюдений, соответственно). В остальных наблюдениях (31 орбита), в основном при длительности анамнеза до 1 года (медиана 5,7 мес.), изменения носили косметический характер. Тиреотоксический экзофтальм диагностирован у 3 человек (5 орбит), отечный экзофтальм (ОЭ) – у 34 человек (68 орбит) , эндокринная миопатия – у 4 человек (3 орбиты). По данным компьютерной томографии, миогенный вариант ОЭ зарегистрирован в 16, смешанный вариант ОЭ – в 29 и липогенный вариант ОЭ – в 23 орбитах.

Декомпенсация при ОЭ выражалась в развитии ОН вследствие сдавления зрительного нерва увеличенными глазодвигательными мышцами. В частности, начальная стадия ОН (15 орбит) выявлена только при миогенном варианте ОЭ, развитая стадия диагностирована, как при миогенном (12 орбит), так и при смешанном (14 орбит) вариантах ОЭ. Терминальная же стадия ОН с признаками атрофии зрительного нерва регистрировалась только при миогенном варианте ОЭ (4 орбиты).

Миогенный ОЭ во всех случаях носил билатеральный характер (рис. 1), средний возраст пациентов составил 58,6 лет, соотношение мужчин и женщин было равным, длительность заболевания равнялась 4–12 мес. (в среднем – 4,6±0,8 мес.). Увеличение поперечного размера двух глазодвигательных мышц (верхней косой и внутренней прямой) в апикальном отделе выявлено в 7 орбитах, а четырех глазодвигательных мышц (синдром «вершины орбиты») – в 9 орбитах. ОН диагностирована во всех случаях: развитая стадия – 12 глаз, терминальная стадия (с атрофией зрительного нерва) – 4 глаза.

Смешаный вариант ОЭ также был билатеральным (рис. 2), средний возраст пациентов составил 55,2 года, однако, число мужчин с этим вариантом заболевания более чем в 2 раза превышало число женщин. Длительность заболевания в данной группе составляла 18–34 мес. (в среднем 21,0±1,6 мес.). Увеличение поперечного размера двух глазодвигательных мышц в апикальном отделе определено в 10 орбитах, четырех – в 4 орбитах. В остальных 15 орбитах отмечено увеличение поперечного размера внутренней прямой и/или нижней прямой мышцы в центральных отделах орбиты (т.е., без перекрытия контура зрительного нерва области Циннова кольца). Компрессионная ОН в развитой стадии с клиникой застойного диска зрительного нерва диагностирована на 14 глазах, начальная стадия ОН с расширением ретинальных вен и деколорацией диска зрительного нерва – на 15 глазах.

Липогенный вариант ОЭ чаще встречался у женщин и при одностороннем поражении (рис. 3). Пациенты здесь были значительно моложе – средний возраст 41,8 года. Ввиду отсутствия признаков агрессивного течения за медицинской помощью они обращались гораздо позднее (в среднем через 44,0±7,2 мес.). Особенностью этого варианта экзофтальма служило наличие томографических признаков увеличения слезной железы, степень которого напрямую зависела от длительности заболевания. Глазное дно во всех случаях оставалось интактным.

Больные с декомпенсированным ОЭ, с развитой и далеко зашедшей ОН (15 человек, 30 глаз), составили группу высокого риска необратимой слепоты. Они одновременно получали лечение у офтальмолога и эндокринолога согласно алгоритму А.Ф. Бровкиной [1, 2]: в течение 5 дней десаметазон (4 мг, ретробульбарно, ежедневно), метилпреднизолон (1000 мг внутривенно, ежедневно) и маннит (1 г/кг в сочетании с панагином внутривенно ежедневно). Затем назначали дипроспан (1 мл ретробульбарно 1 раз в неделю, 5 недель) и метилпреднизолон (500 мг 1 раз в неделю, 5 недель). С 3-й недели лечения пациенты проходили курс лучевой терапии на установке РУМ-17 (суммарная очаговая доза – 20 Гр).

Рис. 1. Пациент З., 63 лет. Миогенный вариант декомпенсированного ОЭ, ОН начальной стадии справа и развитой стадии слева:
а – состояние до лечения; б – превалирование увеличенных глазодвигательных мышц над орбитальной клетчаткой, синдром «вершины орбиты» как причина ОН (когерентная томография); в – состояние после комплексного лечения.

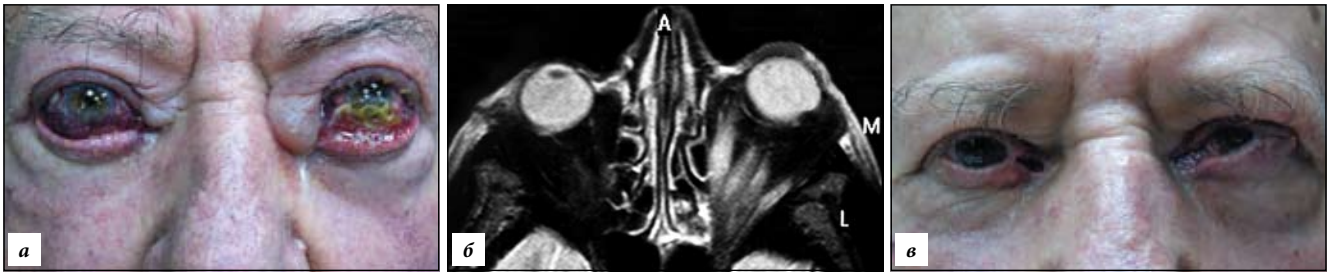

Рис. 2. Пациент Ф., 65 лет. Смешанный вариант ОЭ, декомпенсация, ОН развитой стадии справа, с исходом в атрофию слева; трофическая язва роговицы левого глаза:
а – состояние до лечения; б – синдром «вершины орбиты» вследствие увеличения апикальной части четырех глазодвигательных мышц как причина компрессионной ОН (когерентная томография); в – состояние после комплексного лечения.

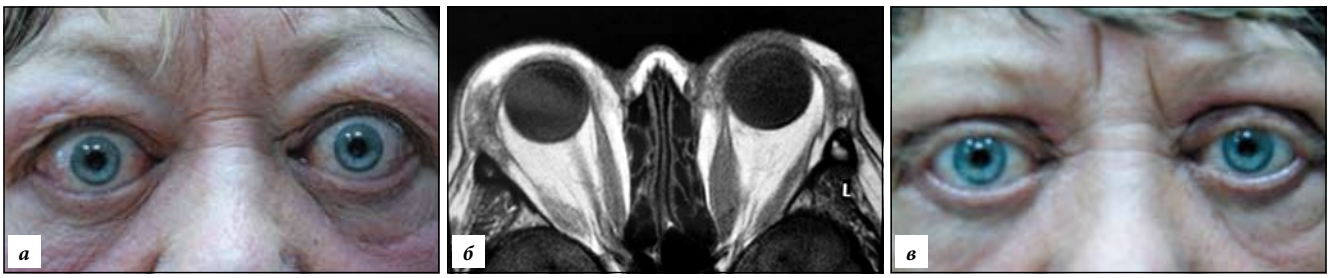

Рис. 3. Пациентка Е., 58 лет. Липогенный вариант ОЭ, субкомпенсация, иммунопатологический дакриоаденит, синдром «сухого глаза»:
а – состояние до лечения; б – превалирование орбитальной клетчатки над глазодвигательными мышцами как причина экзофтальма и угрозы вывиха глазного яблока (когерентная томография); в – состояние после комплексного лечения.

Таблица

Динамика морфофункциональных показателей зрительного нерва и сетчатки у больных с развитой стадией ОН при ОЭ (M±σ)

Период	Vis, ед.	MD, дБ	S ДЗН, мм^2	$V_{экск}$, мм^3	Э/Д	СНВС, мкм
Миогенный вариант ОЭ, развитая стадия ОН (12 глаз)						
До лечения	0,56±0,90	–11,04±7,93	2,92±0,80	21,00±0,01	0,210±0,006	0,110±0,004
Через 7 дней	0,68±0,30	–9,06±6,54	2,91±0,20	21,80±0,01	0,210±0,004	0,106±0,002
Через 1 мес.	0,82±0,80	–7,11±3,62	2,63±0,60	23,20±0,02	0,260±0,002	0,980±0,002
Через 2 мес.	0,84±0,40	–7,14±4,02	2,61±0,10	23,80±0,01	0,260±0,009	0,950±0,001
Через 4 мес.	0,81±0,20*	–5,19±2,04*	2,59±0,20*	26,40±0,04*	0,280±0,010	0,930±0,003*
Смешанный вариант ОЭ, развитая стадия ОН (14 глаз)						
До лечения	0,54±0,20	–12,10±5,20	2,69±0,12	2 6,30±0,04	0,260±0,008	0,980±0,001
Через 7 дней	0,62±0,40	–10,52±2,14	2,68±0,80	26,20±0,01	0,280±0,010	0,960±0,001
Через 1 мес.	0,66±0,90	–9,94±3,12	2,66±0,70	26,90±0,04	0,280±0,007	0,950±0,001
Через 2 мес.	0,74±0,11	–10,06±2,10	2,63±0,60	26,80±0,03	0,290±0,010	0,940±0,001
Через 4 мес.	0,78±0,80*	–9,06±2,08*	2,60±0,40	30,00±0,01	0,320±0,009	0,950±0,001

Примечание: Vis – острота зрения (без коррекции), MD (mean defect – средняя глубина дефекта) – индекс, отражающий диффузное снижение светочувствительности, S ДЗН – площадь диска зрительного нерва; $V_{экск}$ – объем экскавации зрительного нерва; Э/Д – отношение площади экскавации к площади диска зрительного нерва; СНВС – слой нервных волокон сетчатки (толщина).

* Разница с показателем «до лечения» статистически значима.

Больные с субкомпенсированным ОЭ в начальной стадии ОН (8 человек, 15 глаз) получали местное лечение и принимали глюкокортикоиды 1 раз в неделю в течение 5 недель (в сочетании с дегидратационной терапией). С 3-й недели начинался курс лучевой терапии, аналогичный вышеописанному.

В течение 1-й недели в группах суб- и декомпенсированного ОЭ получена положительная динамика. Так, при субкомпенсированном ОЭ во всех случаях острота зрения повысилась до 1,0 (исходно – 0,7±0,1), улучшилась световая и контрастная чувствительность в среднем на 3 дБ за счет регресса относительных и уменьшения абсолютных скотом. Венозный застой зрительного нерва регрессировал на 6 и уменьшился на 9 глазах. Морфометрические показатели не отличались от физиологической нормы, что соответствовало данным других авторов [8], поэтому их динамика не оценивалась. Через 4 мес. только у 1 пациента острота зрения оставалась сниженной (до 0,65), а стушеванность носового контура диска зрительного нерва трансформировалась в деколорацию с четким контуром, свидетельствующую о его частичной атрофии.

В группе пациентов с декомпенсированным ОЭ на фоне регресса клинических проявлений морфометрические показатели также имели положительную динамику. Поскольку постлучевые эффекты в орбите завершаются через 4 мес., показатели оценивались к этому периоду. Так, острота зрения повысилась в группах миогенного и смешанного вариантов ОЭ в 1,4 раза, световая и контрастная чувствительность улучшилась, преимущественно, при миогенном варианте заболевания. При смешанном ОЭ отсутствовала достоверность изменений морфометрических показателей, по-видимому, вследствие не только иммуновоспалительных, но и ишемических факторов, потенцирующих изменения структур глаза (табл.).

При миогенном ОЭ все морфометрические показатели со стороны зрительного нерва и сетчатки изменялись достоверно, клинически это проявлялось в уменьшении отека зрительного нерва, расширении сосудистой экскавации до нормы. Иммуносупрессивный эффект комплексной терапии оказался адекватным степени активности воспаления в апикальном отделе орбиты, что обеспечило снижение плотности глазодвигательных мышц и декомпрессию зрительного нерва в вершине орбиты с улучшением ликвородинамики, что подтверждено и функциональными показателями (табл.).

Обсуждение полученных данных. Изменения орбиты и глаза являются показателем неадекватного или несвоевременного лечения дисфункции щитовидной железы. Иммуносупрессивная терапия офтальмологического «органа-мишени» должна начинаться в доклиническую стадию процесса и инициироваться офтальмологом. Мониторинг клинических признаков ЭОП недостаточен для оценки темпов прогрессирования и степени активности иммунопатологического воспаления в тканях орбиты. Морфометрические показатели зрительного анализатора на основе когерентной томографии являются информативными для контроля за эффективностью лечения и прогнозирования его результата. Для выявления же пациентов с прогрессированием ЭОП субклинической степени активности более эффективны электрофизиологические методы диагностики, но при их критических значениях офтальмологу иммуносупрессивное (каузальное) лечение необходимо начинать без помощи эндокринолога.

Литература

1. Бровкина А.Ф. Алгоритм лечения отечного экзофтальма // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: сб. науч. трудов. М., 2007. С. 199–204.
2. Бровкина А.Ф. Болезни орбиты: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 256с
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. М.: Литтерра, 2006. 34 с.
4. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология: руководство для врачей. М.: УП-Принт 2006. 595с.
5. Здор В.В., Маркелова Е.В. Патогенетическая роль системы цитокинов при аутоиммунном тиреотоксикозе // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2013. Т. 9, № 4. С 27–31.
6. Лихванцева В.Г., Харлап С.И., Свириденко Н.Ю. [и др.] Лазерные методы исследования сетчатки и зрительного нерва при определении активности оптической нейропатии, ассоциированной с эндокринной офтальмопатией // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: сб. науч. трудов. М., 2007. С. 142–144.
7. Свириденко Н.Ю., Анцифиров М.Б., Беловалова И.М. Эндокринная офтальмопатия: от первого звена до высоких технологий // Клиническая и экспериментальная тиреидология. 2008. Т. 4, № 1. С. 17–25.
8. Пантелеева О.Г., Куроедов А.В., Шамшинова А.М. [и др.] Морфофункциональные характеристики сетчатки и зрительного нерва при эндокринной офтальмопатии // Вестник офтальмологии. 2006. № 4. С. 25–28.
9. Хеннеман Г., Креннинг Е.П. Рак щитовидной железы // Thyreoid International: мат. 12-го Международного тиреоидологического конгресса 1/2. Япония: Мерк KGaA, 2001. С. 12–17.
10. Яценко О.Ю., Борисова З.Л., Мослехи Ш. Дистанционная термография и компьютерная томография в диагностике тиреотоксического экзофтальма // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: сб. науч. тр. М., 2007. С 145–172.
11. Bartalena L., Pinchera A., Marcocci C. Management of Greves' ophthalmopathy: reality and perspectives // Endocrinol. Rev. 2000. Vol. 21, No. 2. P. 168–199.

Поступила в редакцию 24.07.2014.

Приоритеты офтальмолога в диагностике и лечении эндокринной офтальмопатии

Г.А. Лузьянина[1], В.В. Лузьянина[2]

[1] *Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения (680012, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9а),*
[2] *Приморский центр микрохирургии глаза (690088, г. Владивосток, ул. Борисенко, 100е)*

Резюме. Наблюдали 41 пациента (76 орбит) с эндокринной офтальмопатией (ЭОП). В лечении нуждались лица со смешанным типом отечного экзофтальма и начальной стадией оптической нейропатии, а также пациенты с декомпенсированной офтальмопатией. Иммуносупрессивная терапия оказалась эффективной в начальной и развитой стадиях компрессионной оптической нейропатии. Функционально при миогенном и смешанном вариантах отечного экзофтальма острота центрального зрения повысилась в 1,4 раза, периферического – в 2 раза. Морфометрические показатели диска зрительного нерва достоверно изменились в процессе лечения только при миогенном варианте отечного экзофтальма.

Ключевые слова: *отечный экзофтальм, компрессионная оптическая нейропатия, зрительные функции, иммуносупрессивная терапия.*